

Farmacologie en neurotoxicologie van cocaïne

Henk van Wilgenburg

Herkomst en productie

Cocaïne wordt gewonnen uit de struik *Erythroxylon coca* (Lam.). Als farmacologische stof neemt cocaïne een unieke plaats in en kan niet simpelweg vervangen worden door een andere stof met dezelfde eigenschappen, zoals met de opiaten het geval is. Voor de bereiding van zuivere cocaïne worden de bladeren gedroogd en industrieel verwerkt. Door de sterk toegenomen vraag naar cocaïne in de zestiger jaren van de vorige eeuw en de risico's voor de kwekers om gearresteerd te worden, werd een tussenproduct, cocaïne pasta, ontwikkeld met 40 procent tot 90 procent cocaïne.

De zuivere cocaïne in het Westen wordt verkregen door het ruwe product te behandelen met zoutzuur (HCl). Het zo verkregen cocaïne hydrochloride of cocaïne-HCl is een wit poeder dat goed wateroplosbaar is en in deze vorm al vanaf de vorige eeuw voor medicinale doeleinden wordt toegepast. De snuifcocaïne bestaat uit cocaïne-HCl in poedervorm. Dit wordt door de slijmvliezen in de neus snel in de bloedbaan opgenomen en bereikt in enkele minuten de hersenen. Voor roken is cocaïne-HCl echter minder geschikt, omdat het dan door de verhitte lucht snel uiteenvalt.

Het bereiden van cocaïne freebase kan op verschillende manieren. Het uitgangsmateriaal bevat altijd cocaïne-HCl. Een bewerkelijke manier is cocaïne op te lossen in water en daaraan enkele druppels ammonia toe te voegen, waardoor een neerslag ontstaat. Door met ether te schudden, lost de neerslag op in de ether. Ether lost niet op in water en wordt afgepipetteerd. Door de ether langzaam op een plaatje te druppelen en te laten

verdampen blijven cocaïne kristallen achter. Na goed drogen beschikt men zo over cocaïne freebase. Ether is echter bijzonder brandbaar en kan in het flesje spontaan ontploffen. Door ondeskundig omgaan met ether zijn reeds ernstige ongelukken gebeurd.

Een veel toegepaste bereidingsmethode bestaat uit het oplossen van cocaïne-HCl samen met zuiveringszout (bicarbonaat of baksoda) of een andere alkalische stof in water en dan langzaam te verwarmen. In principe komt cocaïne bovendrijven en zal de overmaat zuiveringszout neerslaan. Na filtreren en drogen heeft men cocaïne, al dan niet verontreinigd met zuiveringszout. Bij verhitting maakt het zuiveringszout een krakend geluid, vandaar de naam 'crack'. Ten onrechte leven vele gebruikers in de veronderstelling dat cocaïne freebase of crack zuivere cocaïne is. De straatcocaïne is altijd versneden met andere witte stoffen. De behandeling met ammonia of zuiveringszout en het koken van de oplossing betekent nog niet dat daarmee cocaïne gescheiden is van die andere stoffen.

Kinetiek

De farmacokinetiek beschrijft wat er met een middel gebeurt tussen het moment van opname en het moment van verdwijnen uit het lichaam.

De opgenomen hoeveelheid cocaïne na een dag kauwen op cocabladeren bedraagt hooguit 500 mg, maar zal doorgaans veel minder zijn. Een roker van freebase krijgt dezelfde hoeveelheid binnen een half uur binnen. De hoeveelheid cocaïne die per tijdseenheid opgenomen kan worden en de snelheid waarmee het centraal zenuwstelsel wordt bereikt, is bepalend voor het uiteindelijke effect. Cocaïne-HCl wordt bij voorkeur gesnoven of

Henk van Wilgenburg (✉)
Dr. H. van Wilgenburg, farmacoloog Academisch Medisch
Centrum, Amsterdam.

intraveneus gebruikt. Ondanks het feit dat cocaïne vaatvernauwing geeft, wordt na het snuiven de cocaïne snel in de bloedbaan opgenomen en bereikt de concentratie in het bloed, evenals na intraveneus gebruik, binnen 5 minuten de hoogste waarde. Na het kauwen van de bladeren duurt het 1 tot 2 uur voordat de hoogste cocaïneconcentratie in het bloed wordt bereikt en deze zal doorgaans niet veel hoger worden dan gemiddeld 250 ng/ml (1 ng is gelijk aan 1 miljardste gram). Na het roken van 0,5 g freebase wordt in 5 minuten een piekconcentratie bereikt die 4 maal hoger ligt.

Cocaïne wordt betrekkelijk snel in de lever omgezet in het niet actieve benzoylcegonine en enkele andere producten en ten dele direct uitgescheiden. Na 1 tot 2 uur is van de aanvankelijk aanwezige cocaïne nog maar de helft in het lichaam over. Bij hoge plasmaconcentraties, die voorkomen bij overdoses en bijvoorbeeld bij intoxicaties wanneer een 'bolletje' scheurt, kan de lever de grote hoeveelheid niet zo snel verwerken en moet met een veel langere halfwaardetijd rekening gehouden worden.

Gebruik

Uitgaande van een gram straatcocaïne blijft voor freebase tussen de 500 mg en 600 mg over. Dit wordt in één rookepisode of 'binge' in 6 tot 7 inhalaties ('hits') gerookt. De eerste hit bevat meestal niet meer dan 70 mg cocaïne en dit loopt op tot circa 250 mg bij de laatste hit.

Kenmerkend voor het gebruik van cocaïne is dat het in episodes ingenomen wordt. Beschikt men bijvoorbeeld over een gram cocaïne dan wordt dit in één episode of 'binge' van 6 tot 7 inhalaties of 'hits' gerookt. Afhankelijk van de beschikbaarheid varieert de individuele consumptie van 0,5 tot 30 g straatcocaïne. De hits worden vaak om de 5 minuten herhaald en de hele episode kan van 30 minuten tot enkele dagen achterelkaar duren. Na zo'n episode kan een lange periode van onthouding volgen van weken tot maanden. Het patroon dat het meest voorkomt, is echter een dagelijks gebruik van minder dan 1 g, meestal via inhalatie. Door gebrek aan geld, door uitputting, door verlies aan sociale contacten, of omdat men geen trek meer heeft, kan het gebruik voor kortere of langere tijd onderbroken worden.

Effecten en werking

Cocaïne wordt gezien als het prototype van een stimulerende stof. Tot deze categorie behoren vele andere stoffen, zowel van natuurlijke herkomst als gesynthetiseerd.

Kauwen van cocabladeren verhoogt het prestatievermogen, men heeft minder last van kou, en honger en slaap worden onderdrukt. Het geeft ook een lokaal anesthetisch effect in de keel-, neus- en mondholte. Het volksgebruik om cocabladeren toe te passen bij kiespijn en ontstekingen van het mondslijmvlies en tandvlees kan hiermee goed worden verklaard. Voor andere medicinale toepassingen, zoals bij maagdarfstoornissen, bij gewrichtsklachten en als middel om af te vallen kan getwijfeld worden aan de effectiviteit van het middel.

De hoogte van de concentratie van cocaïne in het bloed en vooral de snelheid waarmee cocaïne het centraal zenuwstelsel bereikt, is bepalend voor het effect. In geringe hoeveelheden ervaart de gebruiker bruisende energie, heeft hij tijdelijk het gevoel van zelfverzekerdheid en de illusie van betere controle over zichzelf, en moeilijke taken en opdrachten gaan hem gemakkelijker af. Hij denkt veel meer te kunnen dan mogelijk is. Soms uit zich dat in een ongeremde actiedwang, breedvoerig praten en verwardheid. De euforie kan gepaard gaan met heftige kortdurende erotisch gekleurde belevingen. De euforie slaat om in dysforie wanneer de toevoer van cocaïne naar de hersenen vermindert. Na het staken van een episode volgen honger, vermoeidheid en lusteloosheid. Vooral de chronische cocaïnegebruiker heeft sterk last van wisselende stemmingen, onrustige slaap, angst, geprikkeldheid. Hallucinaties en paranoïde psychosen, waarbij de verslaafde bijvoorbeeld denkt dat insecten over zijn lichaam kruipen, zijn dwangmatig gedrag vertoont en op zijn hoede is voor vermeende vervolgers, komen soms ook voor. In deze fase raakt de gebruiker geïsoleerd van zijn vrienden en verliest zijn sociale contacten.

Werking op hersenen en perifere zenuwstelsel

Kenmerkend voor alle psychostimulantia is dat zij in de hersenen het transport van de monoaminen dopamine, serotonine en noradrenaline remmen, waardoor deze neurotransmitters langer, en in veel hogere concentraties dan normaal, beschikbaar blijven. Onderling zijn de profielen echter verschillend. De subjectieve beleving met cocaïne, de psychotrope werking, correleert goed met de plasmaconcentratie van cocaïne en de gelijktijdige bezetting van de dopaminetransporters (DAT) in het centraal zenuwstelsel. Zolang de cocaïneconcentratie stijgt, hebben lage plasmaconcentraties al een stimulerende werking op het centraal zenuwstelsel en veroorzaken een uitgesproken gevoel van gelukzaligheid. Deze euforie kan omslaan bij hogere concentraties in opwindend en eventueel psychosen. Dopamine wordt

als neurotransmitter vooral afgescheiden in het deel van de hersenen dat bekend staat als het meso-limbisch systeem. Het meso-limbisch systeem is evolutionair gezien een oud deel van de hersenen en betrokken bij elementaire functies, zoals stemming en gevoelens.

De rol van dopamine is veelvuldig in verband gebracht met een intern beloningssysteem. Sommige vormen van gedrag, zoals eten en seks, zijn sterke bekrachtigers van dit systeem. Dierexperimenteel onderzoek heeft aanmerkelijk gemaakt dat beloning resulteert in een verhoogde dopamineafgifte. Volgens deze theorie speelt cocaïne een dubbele rol; de euforie is een vorm van beloning en de remming van de heropname van dopamine potentieert dit effect. De laatste tijd wordt op grond van andere waarnemingen verondersteld dat het model ingewikkelder in elkaar zit. Dopamine speelt ook een belangrijke rol in het centrum dat de coördinatie van bewegingen reguleert. Een tekort aan dopamine leidt tot bewegingsarmoede en slecht gecoördineerde bewegingen, zoals gezien wordt bij de ziekte van Parkinson. De verhoogde motorische activiteit onder invloed van cocaïne kan verklaard worden door het dopamine effect op dit centrum. Ook de hallucinaties en paranoïde psychosen worden eveneens toegeschreven aan het versterkte dopamine effect.

De psychotrope werking van cocaïne wordt verklaard door met name de verlengde beschikbaarheid van serotonine. De functies van serotonine worden onder andere in verband gebracht met de controle van de eetlust, slaap, geheugen en leren, temperatuurregulatie, stemming en seksueel gedrag. Slapeloosheid, verminderde eetlust, agressie, hallucinaties en psychosen worden toegeschreven aan verhoogde serotonineactiviteit, depressie aan verminderde serotonineactiviteit. De serotonine die door de cel uitgescheiden wordt en niet meer wordt heropgenomen, diffundeert tussen de cellen weg en wordt uiteindelijk afgebroken. De serotonine producerende cellen kunnen uitgeput raken, wat voorkomt na een lange episode van cocaïnegebruik. Meer cocaïne heeft geen effect meer, de serotonine is op. Een zeer onaangename ervaring die bekend staat als 'crash'.

Noradrenaline komt als neurotransmitter zowel in het centraal zenuwstelsel als daarbuiten voor. In de hersenen is het de voornaamste neurotransmitter in het reticulair activering systeem (RAS), een systeem dat zorgt voor verhoogde waakzaamheid. In het perifere zenuwstelsel wordt noradrenaline als transmitter afgegeven door de zenuwuiteinden van de sympathische zenuwen. Dit uit zich in versnelde hartslag, verwijde pupillen, gestegen bloedsuikergehalte, het vrijkomen van het hormoon adrenaline, vasoconstrictie, vertraging van de spijsvertering en een stijging van de lichaamstemperatuur. Door de remming van de heropname van noradrenaline door

cocaïne worden deze reacties opgewekt, terwijl daar fysiologisch gezien geen noodzaak voor is.

Zoals eerder opgemerkt, is cocaïne ook een sterk lokaal anestheticum. Cocaïne remt de prikkelgeleiding in zenuwen door blokkade van de kanalen waardoor natrium- en kaliumionen stromen, welke nodig zijn voor het ontstaan van zenuwprikkels of actiepotentialen.

Schadelijke effecten

Hart en bloedvaten

De effecten van cocaïne op het hart vertonen grote overeenkomst met de effecten veroorzaakt door intensieve stimulatie van de sympathicus. De bloeddruk stijgt aanzienlijk, de hartslag wordt versneld en de zuurstofbehoefte van het hart neemt toe. De bloedstroom door de kransslagaderen, die voor de zuurstofvoorziening van de hartspeer zorgen, neemt onder invloed van cocaïne echter af. Steeds vaker worden plotselinge hartstilstand, hartinfarcten en fibrilleren van de hartkamers daarom in verband gebracht met chronisch cocaïnegebruik. Het mechanisme dat daaraan ten grondslag ligt is nog niet opgehelderd, maar gezocht wordt in de richting van een combinatie van lokaal anesthesische- en nor-adrenerge-effecten van cocaïne. Door het lokaal anesthesisch-effect kan de impulsgeleiding in het hart en de repolarisatie van de hartcellen, welke nodig is om een volgende prikkel te kunnen geleiden, verstoord raken. Door vasoconstrictie onder invloed van noradrenaline ontstaat een verminderde zuurstofvoorziening van het hartweefsel, ischemie, dat kan uitmonden in een hartinfarct.

Vasoconstrictie veroorzaakt door cocaïne kan ook lokaal tot gevolg hebben dat weefsel afsterft. Snuiven van cocaïnepoeder door de neus kan op die manier resulteren in infecties in de bovenste luchtwegen en beschadiging en afsterven van het neusslijmvlies.

Hersenbloedingen kunnen voorkomen door cocaïne geïnduceerde bloeddrukstijging. Langdurig cocaïnegebruik kan de hersenen ook gevoeliger maken en leiden tot plotselinge epileptische aanvallen.

Luchtwegen

Verwacht zou kunnen worden dat roken van freebase of crack ernstige schade aan de longen kan toebrengen. Allerlei longaandoeningen zijn inderdaad gemeld, waaronder verminderde gasuitwisseling, histologische schade aan het longepitheel, longoedeem en niet-specifieke aandoeningen zoals kortademigheid, kuchen, chronische bronchitis en pijn op de borst. De achterliggende oorzaak is waarschijnlijk complex. Ten opzichte van tabak

springen de effecten veroorzaakt door cocaïne er echter niet uit.

Zwangerschap

Veel aandacht wordt er in de literatuur besteed aan de relatie tussen cocaïnegebruik gedurende de zwangerschap, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Ook wordt cocaïne als potentiële oorzaak gezien van congenitale, dat wil zeggen tijdens de zwangerschap ontstane, afwijkingen, zoals vaat- en hartafwijkingen, schade aan het zenuwstelsel, verkorte ledematen en defecten aan het maagdarmkanaal en de urogenitale openingen. In Amerika heeft men daar zelfs een woord voor: ‘crack baby’s’. Het feit dat cocaïne met de moedermelk wordt uitgescheiden, is ook een reden tot bezorgdheid.

Cocaïne en alcohol

Sinds een aantal jaren is bekend dat in de aanwezigheid van alcohol een actief omzettingsproduct van cocaïne in de lever wordt gevormd, cocaethyleen. Gebruikers kunnen geen onderscheid maken tussen de effecten van cocaïne en cocaethyleen. Cocaethyleen heeft een groter versterkend effect op de dopamineactiviteit dan cocaïne. Op de activiteit van serotonine heeft het weinig effect. Men heeft verondersteld dat cocaethyleen verantwoordelijk is voor sommige toxische effecten die optreden bij het gecombineerde gebruik van cocaïne en alcohol.

Afhankelijkheid en gewenning

Vergeleken met morfine en heroïne treden lichamelijke afhankelijkheid en gewenning met cocaïne nauwelijks op. Na een episode of ‘binge’ kan men volledig uitgeput zijn, maar is er niet of nauwelijks sprake van onthoudingsverschijnselen. Tijdens een episode is de gebruiker geneigd de dosis per hit op te voeren en ook de intervallen tussen de hits te verkorten. Kortstondig is hier sprake van een vorm van gewenning. Bij een volgende

episode begint men echter weer gewoon met de oorspronkelijke dosis. De psychische afhankelijkheid van cocaïne is enorm sterk. Tijdens een episode ontstaat een compulsief gedrag om telkens weer te gebruiken, zolang de voorraad strekt. Tussen twee episodes in is deze drang veel minder. Een interval tussen twee episodes in kan dagen tot maanden duren en is onder meer afhankelijk van het feit of men over voldoende geld beschikt om cocaïne te kunnen kopen en van de fysieke toestand van de gebruiker.

Farmacotherapeutische behandelingsmogelijkheden

De kans uiteindelijk afhankelijk te worden van cocaïne wordt in Amerika geschat op 1 op 6. Doorgaans gaat daar geruime tijd overheen. Na een jaar is circa 1 op de 20 verslaafd. Buprenorfine, een stof die verwant is aan morfine, zou het zelftoedieningsgedrag bij proefdieren verminderen, maar er is geen klinische evidentie gevonden dat buprenorfine het cocaïnegebruik van verslaafden terugdringt. Er bestaat nog geen middel tegen cocaïneverslaving. Vele farmacotherapeutische behandelingsmethoden zijn gericht op de behandeling van de negatieve effecten van cocaïnegebruik, van overdosering en van levensbedreigende intoxicaties. Antagonisten van noraдрenaline, met name labetalol, zijn inzetbaar bij cocaïneoverdosering. Vooral wanneer het nodig is om snel iets te doen aan cocaïne geïnduceerde hoge bloeddruk kan labetalol per injectie toegediend worden. Hyperactiviteit en epileptische aanvallen kunnen behandeld worden met diazepam. Bij echte intoxicaties, die voorkomen wanneer bijvoorbeeld een bolletje scheurt, zijn deze maatregelen echter niet voldoende en zal een hele reeks van maatregelen nodig zijn.

Vele stoffen met uiteenlopende werkingsmechanismen worden momenteel onderzocht op hun geschiktheid voor farmacotherapeutische behandelingsmogelijkheden. Positieve resultaten zijn onder andere gemeld met de middelen baclofen, modafinil, naltrexon, propranolol, sertraline en disulfiram.